

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 c, 59/24

C 07 c, 149/40; C 07 c, 69/66;

C 07 d, 29/20; C 07 d, 87/34;

A 61 k, 27/00

52

Deutsche Kl.:

12 q, 14/04

12 p, 1/01

12 p, 3

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2250 327

Aktenzeichen: P 22 50 327.1

Anmeldetag: 13. Oktober 1972

Offenlegungstag: 26. April 1973

Ausstellungspriorität: —

NATIONAL REFERENCE LIBRARY

SCIENCE AND INVENTION

7 MAY 1973

30

Unionspriorität

32

Datum:

14. Oktober 1971

14. Oktober 1971

33

Land:

Großbritannien

31

Aktenzeichen:

47926-71

47927-71

54

Bezeichnung:

Neue Phenoxycarbonsäurederivate, ihre Herstellung sowie diese enthaltende pharmazeutische Mittel

61

Zusatz zu:

2 003 430

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Laboratorien Fournier GmbH, 6600 Saarbrücken

Vertreter gem. § 16 PatG:

—

72

Als Erfinder benannt:

Mieville, Andre, Lausanne (Schweiz)

DT 2250 327

AMS

4.73 309 817/1217

31/110

Patentanwälte
Dipl.-Ing. R. B E T Z sen.
Dipl.-Ing. K. LAMPRECHT
Dr.-Ing. R. B E T Z Jr.
8 München 22, Steindorferstr. 10

2250327

56-19.514P

13.10.1972

LABORATORIEN FOURNIER GmbH, 66 Saarbrücken 3

Schopenhauerstr. 8

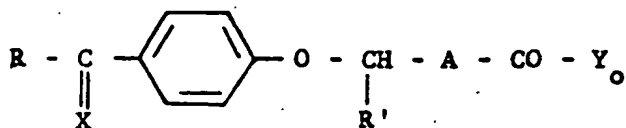
Neue Phenoxycarbonsäurederivate, ihre Herstellung
sowie diese enthaltende pharmazeutische Mittel

Gegenstand der Erfindung sind als neue industrielle
Produkte p-Carbonylphenoxycarbonsäuren sowie diejenigen Deri-
vate derselben, die zum einen durch Umwandlung der Carbonsäure-
funktion in Ester- oder Amidfunktionen und zum anderen durch
Umwandlung der Carbonylfunktion in Oxim-, Säure-, Ester- oder
Amidfunktionen entstehen. Sie umfaßt ferner die möglichen Säure-
anlagerungssalze dieser Verbindungen bzw. Derivate.

Das Hauptpatent (Patentanmeldung P 20 03 430.4 vom
27.1.1970) betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel

56-(4889) NöHe

309817/1217



wobei

$\text{Y}_0 = \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{NHOH}$ oder NR_1R_2 ;

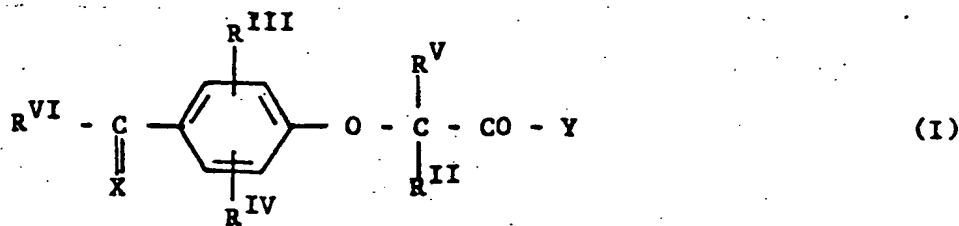
$\text{A} =$ einfache Bindung oder eine lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit höchstens 3 C-Atomen;

$\text{R}' = \text{H}$ oder C_6H_5 ;

$\text{X} = \text{O}$ oder NOH und

$\text{R} = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5$, Halogenophenyl oder eine ggf. ω -halogenierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen; oder auch $\text{OH}, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{OC}_3\text{H}_7, \text{NHOH}$ oder NR_1R_2 , wenn $\text{X} = \text{O}$ ist, wobei R_1 und R_2 jeweils H oder Alkyl bedeuten oder auch zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, einen ggf. substituierten heterocyclischen Rest bilden können.

Gemäß der Erfindung werden neue Verbindungen vorgeschlagen, die der allgemeinen Formel (I) entsprechen:



in der

- R^{II} und R^{V} gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine CH_3 -, C_2H_5 - oder p-P- C_6H_4 -gruppe bedeuten;
- R^{III} und R^{IV} gleich oder verschieden sein können und je-

- weils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, vorzugsweise F, Cl oder Br, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen oder CF_3 , SCH_3 , SOCH_3 , SO_2CH_3 , OCH_3 , OH oder C_6H_5 bedeuten;
- R^{VI} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen, eine ggf. einen oder mehrere Substituenten CH_3 , CF_3 oder Halogen aufweisende Arylgruppe, eine Cyclohexylgruppe, eine $\Delta^{1,2}$ -Cyclohexenylgruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine ggf. substituierte Aryloxygruppe, eine Cyclohexyloxygruppe, eine $\Delta^{1,2}$ -Cyclohexenyloxygruppe, eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}$ -gruppe, eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ -gruppe oder eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-alkylen-O}$ -gruppe bedeutet;
 - Y eine Hydroxylgruppe, eine vorzugsweise 1 bis 4 C-Atome aufweisende niedere Alkoxygruppe, eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}$ -gruppe, eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ -gruppe oder eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-alkylen-O}$ -gruppe ist;
 - X ein Sauerstoffatom oder eine R_0ON -gruppe sein kann;
- wobei R_0 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen, eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ -gruppe oder eine $\text{HOCH}_2\text{-CHOH-CH}_2$ -gruppen sein kann und R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7, vorzugsweise 5 bis 6 C-Atomen oder eine ggf. an aromatischen Kern ein oder mehrere Halogenatome, insbesondere F, Cl und Br oder CF_3 - bzw. CH_3 -gruppen aufweisende Arylgruppe darstellen können, wobei R_3 und R_4 auch zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
- a) einen 5- bis 7-gliedrigen N-heterocyclischen Rest, der ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O und S aufweisen und substituiert sein kann, oder

- b) einen vom Lysin oder Cystein abgeleiteten Amidrest bilden können.

Die Erfindung umfaßt auch die Säureanlagerungssalze, die ausgehend von den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhalten werden können, während die im Hauptpatent beschriebenen Verbindungen selbstverständlich vom Schutz im vorliegenden Fall ausgeschlossen sein sollen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der Therapie nützlich. Sie wirken insbesondere auf das Zentralnervensystem oder als entzündungshemmende Mittel oder in Richtung einer Normalisierung des Lipoidhaushaltes im Blut und sie sind damit erfolgreich anwendbar als Arzneimittel, insbesondere als analgetisch, entzündungshemmend, psychotrop, kardiovaskulär, lipoidnormalisierend, hypocholesterinämisch oder antitussiv wirkende Bestandteile derselben.

Die pharmazeutischen Mittel enthalten eine wirksame Menge von zumindest einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder einem ihrer nicht-toxischen Säureanlagerungssalze neben einem pharmazeutisch akzeptablen Exzipienten.

Unter Alkylgruppen werden im Rahmen der vorliegenden Beschreibung lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste verstanden und unter Alkoxygruppen ebenso lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste, die über eine einfache Bindung mit einem Sauerstoffatom verbunden sind.

Von den Alkoxygruppen sind insbesondere, was die einfachsten Reste betrifft, die Methoxy-, Äthoxy-, Propyloxy-, Iso-

propyloxy-, Butyloxy-, Isobutyloxy- und tert. Butyloxyreste zu nennen.

Unter einem R_3R_4N -alkylen-O-rest, der nachfolgend als Aminoalkoxyrest bezeichnet wird, ist eine Gruppe zu verstehen, die eine lineare oder verzweigte divalente Kohlenwasserstoffkette aufweist, welche zwischen einem Sauerstoffatom (an das sie über eine einfache Bindung gebunden ist) und einem aliphatischen, cycloaliphatischen oder N-heterocyclischen Aminorest NR_3R_4 angeordnet ist; diese Kohlenwasserstoffkette umfaßt vorzugsweise nicht mehr als 6 Kohlenstoffatome.

Unter den der vorstehenden Definition entsprechenden Aminoalkoxygruppe werden diejenigen Gruppen bevorzugt, bei denen die divalente Kohlenwasserstoffkette nicht mehr als 5 Kohlenstoffatome aufweist. Von diesen Aminoalkoxygruppen kann man insbesondere die folgenden bevorzugten Gruppen nennen:

Aminoäthoxy, Aminopropyloxy, Aminoisopropyloxy, Mono- und Dialkylaminoäthoxy, Mono- und Dialkylaminopropyloxy, Mono- und Dialkylaminoisopropyloxy, Piperidinoäthoxy, Azepinoäthoxy (azepinoethoxy), Morpholinoäthoxy, Piperazinoäthoxy, N'-Methylpiperazinoäthoxy, Pyrrolidinoäthoxy, Piperidinopropyloxy, Piperidinoisopropyloxy, Azepinopropyloxy, Azepinoisopropyloxy, Piperazinopropyloxy, Piperazinoisopropyloxy, Morpholinopropyloxy, Morpholinoisopropyloxy, Thiomorpholinopropyloxy, Thiomorpholinoisopropyloxy, N'-p-Chlorphenylpiperazinopropyloxy und N'-p-Chlorphenylpiperazinoisopropyloxy.

Als typische Beispiele für R_3R_4N -gruppen sind insbesondere die Amino-, Mono- und Dialkylamino-, Morpholino-, Thiomorpho-

lino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Azepino-, Piperazino-, N-p-Chlorphenylpiperazino-, N-Methylpiperazino-, 4-Methylpiperidino-, Anilino-, 2,3-Dimethylanilino-, p-Chloranilino-, o-Trifluormethylanilino-, p-Trifluormethylanilino-, Cyclohexylamino-, Cyclopentylamino- und N-Methylanilino-gruppen sowie ihre Analogen zu nennen.

Die bevorzugten Halogenreste gemäß der Erfindung sind F, Cl und Br. Die Arylgruppen R^{IV} , R_3 und R_4 können einen oder mehrere Substituenten F, Cl, Br, CF_3 und CH_3 aufweisen, wobei die bevorzugten Arylgruppen insbesondere die Phenyl- sowie p-Chlor- und p-Fluorphenylgruppen sind.

Bei den neuen Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung können zwei Typen unterschieden werden, und zwar:

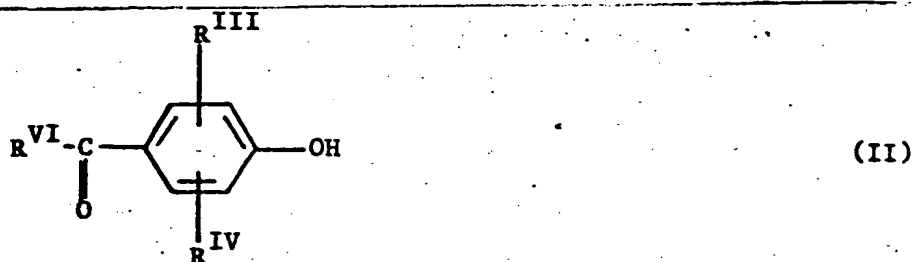
- 1) p-Carbonyl-phenoxy-alkyl-carbonsäuren und ihre Derivate, die resultieren aus:
 - a) Der Umwandlung der Carbonylfunktion ($X = O$) in eine Oximfunktion ($X = NOR_O$);
 - b) der Umwandlung der Carbonsäurefunktion in eine Ester- oder Amidfunktion und
 - c) der Umwandlung der Carbonylfunktion einerseits sowie der Carbonsäurefunktion andererseits; und
- 2) p-Carboxy-phenoxy-alkyl-carbonsäuren, die nachfolgend als "Dicarbonsäuren" bezeichnet werden und ihre Derivate, die durch Umwandlung von einer oder beiden Carbonsäurefunktionen in Ester oder Amidfunktionen entstehen.

In der Reihe der Derivate vom "p-Carbonyl"-Typ bedeutet, der Rest R^{VI} ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe

mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und vorzugsweise C_6H_5 , $p\text{-Cl-C}_6H_4$ und $p\text{-F-C}_6H_4$.

In der Reihe der Derivate vom "Dicarbonsäure"-Typ bedeutet $R^{VI} OH$, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Aryloxygruppe und vorzugsweise einen Phenoxy- oder p-Chlorphenoxyrest oder einen Cycloalkyloxyrest wie insbesondere eine Cyclohexyloxygruppe oder eine $\Delta^{1,2}$ -Cyclohexenyloxygruppe oder eine Gruppe NR_3R_4 , $NHCH_2CH_2NR_3R_4$ oder O-alkylen- NR_3R_4 .

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I vom "p-Carbonyl"-Typ besteht darin, daß man in alkalischen Milieu eine p-Hydroxybenzoyl-Verbindung der allgemeinen Formel:



in der R^{VI} , R^{III} und R^{IV} die bereits angegebene Bedeutung haben, mit einer halogenierten Verbindung der allgemeinen Formel



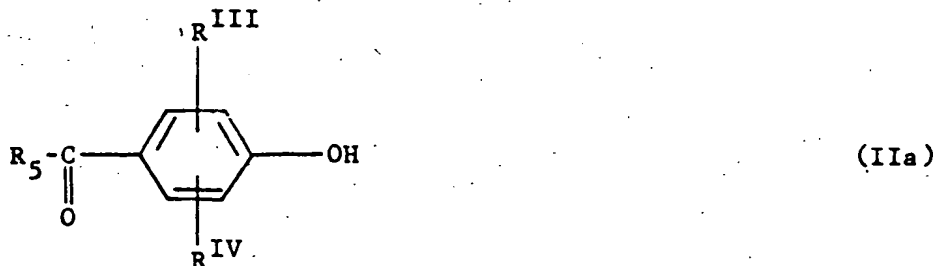
umsetzt, in der Hal ein Halogenatom und Y'' OH oder ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und R^V und R^{II} die bereits angegebene Bedeutung haben; und daß man ggf. die Carbonylfunktion in eine Oximfunktion ($X = NOR_O$) und die Esterfunktion in eine Säurefunktion, Amidfunktion oder eine andere Esterfunktion nach an sich bekannten Verfahren umwandelt.

Bei der Herstellung dieser Verbindungen vom "p-Carbonyl"-Typ kann man insbesondere nach folgenden Protokollen arbeiten:

Protokoll A

Herstellung von Säuren, Estern und Amiden der Formel I, bei denen $R^{II} = H$ und $X = O$ sind.

- a) Umsetzung eines p-Hydroxybenzoylderivats der allgemeinen Formel:



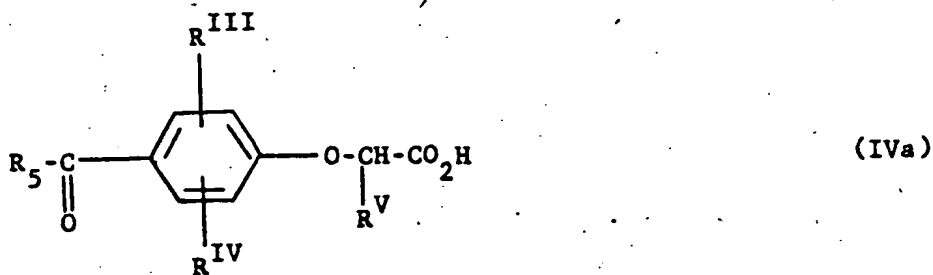
mit $R_5 = H$, Alkyl, Aryl, insbesondere Phenyl und p-Chlorphenyl mit einer α -Halogencarbonsäure vom Typ



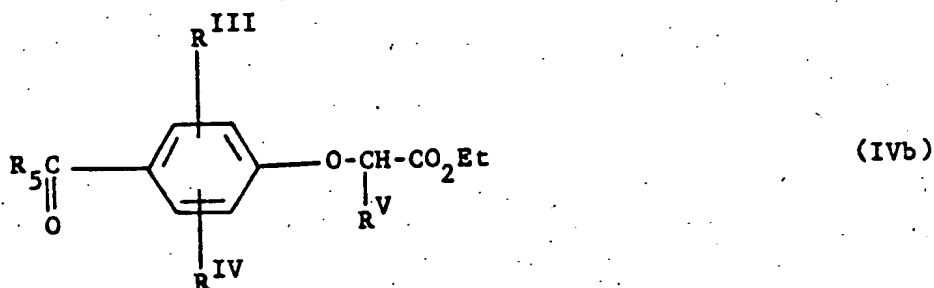
oder einem α -halogenierten Ester vom Typ



zur Erzielung einer Verbindung der Formel



oder



b) Die Verbindung IVa, bei der R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe ist, wird mit Methylalkohol oder Äthylalkohol verestert; der erhaltene Ester wird entweder mit geeigneten Aminen zur Erzeugung der gewünschten Amide kondensiert oder zur Synthetisierung anderer Ester als der beiden genannten einer Umesterung unterzogen.

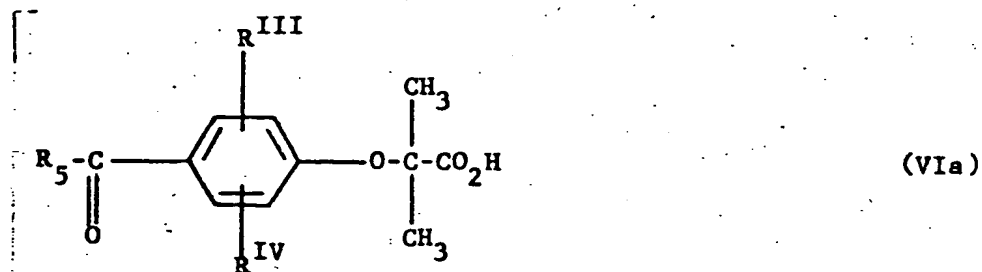
c) Die Verbindung IVa, bei der R_5 ein Arylrest ist, wird mit Hilfe von SOCl_2 oder PCl_5 in ein Säurechlorid überführt, das man nach an sich bekannten Verfahren mit einem Amin, einem Alkohol oder einem Aminoalkohol zur Erzeugung der gewünschten Amide, Ester oder Aminoester umsetzt.

- d) die Verbindung IVb wird nach an sich bekannten Verfahren zur Erzielung der gewünschten Amide mit einem Amin kondensiert oder auch zur Herstellung anderer Ester einer Umesterung unterzogen.

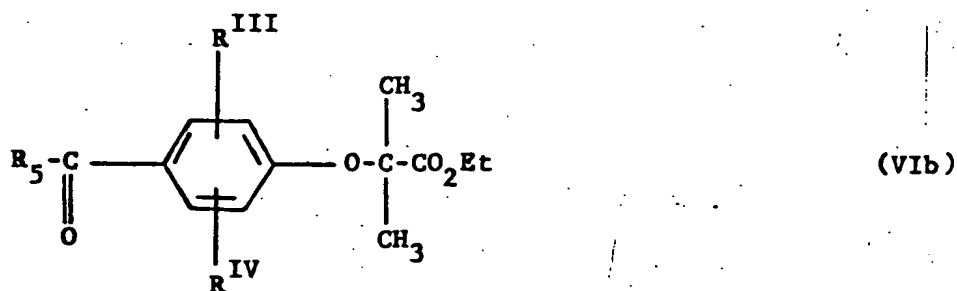
Protokoll A₁

Herstellung von Säuren, Estern und Amiden der Formel I, bei denen $R^V = R^{II} = CH_3$ und $X = O$ sind.

- a) Die Verbindung II wird mit einer Aceton-Chloroformmischung oder einem α -halogenierten Ester vom Typ $Br-C(CH_3)_2-CO_2Et$ (V) in alkalischem Milieu umgesetzt zur Erzielung von



oder



- b) Die Verbindung VIa kann mit einem niederen Alkohol zur Erzielung der Methyl-, Äthyl- oder Isopropylester ver-

estert werden, und zwar vorzugsweise, wenn $R_5 = \text{Alkyl}$ ist.

- c) Der Ester VIb kann nach an sich bekannten Verfahren in ein Amid oder einen anderen Ester der Formel I umgewandelt werden.
- d) Wenn R_5 ein Arylrest ist, wird die Verbindung VIa mit SOCl_2 oder PCl_5 in ein Säurechlorid umgewandelt, das man dann bei Bedarf mit einem Amin, einem Alkohol oder einem Aminoalkohol zur Erzielung eines Amids, eines Esters oder eines Aminoesters reagieren läßt.

Protokoll B

Herstellung von Aldoximen und Ketoximen ($X = \text{NOR}_0$)

- a) Zur Erzielung der Oxime mit $R_0 = \text{H}$ werden die Aldehyde und Ketone mit $X = \text{O}$ in basischem Milieu mit Hydroxylaminhydrochlorid, vorzugsweise in pyridinischem Milieu behandelt.
- b) Zur Erzielung der Derivate mit $R_0 \neq \text{H}$ werden die Aldehyde und Ketone mit $X = \text{C}$ in basischem (pyridinischem) Milieu mit einem substituierten Hydroxylaminhydrochlorid wie:



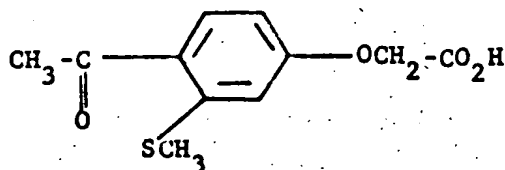
kondensiert oder auch eine Verbindung der Formel I, bei der $X = \text{NOH}$ ist, nach dem folgenden Mechanismus umgewandelt:



Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

4-Acetyl-3-thiomethyl-phenoxyessigsäure



a) Herstellung von 4-Hydroxy-2-methylthioacetophenon

Es wird nach einem "Pseudo-De Fries-Verfahren" gearbeitet: m-Thiomethylphenol und Acetylchlorid werden nacheinander zu einer AlCl_3 -Lösung in Nitrobenzol (oder einer Suspension von AlCl_3 in Dichloräthylen oder Ligroin) bei 0°C gegeben; die Reaktionsmischung wird dann 17 Stunden lang bei 25°C gehalten und hydrolysiert; das 4-Hydroxy-2-methylthio-acetophenon wird mit verdünnter NaOH extrahiert und dann mit Hexan gewaschen.

Schmelzpunkt: 168°C

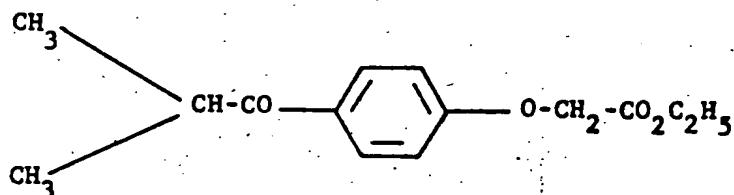
b) Eine Mischung von 1 Mol 4-Hydroxy-2-methylthio-acetophenon; 2,2 Mol NaOH; 1,2 Mol $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ und 1 300 ml Wasser wird 7 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht. Nach Ansäuern und Extraktion mit NaHCO_3 und einem anschließendem erneuten zweiten Ansäuern wird die 4-Acetyl-3-thiomethyl-phenoxy-essigsäure isoliert.

Schmelzpunkt: 245°C .

Beispiel 2

p-Isobutyryl-phenoxy-essigsäureäthylester

Kondensation von Bromessigsäureäthylester mit p-Hydroxy-isobutyrophenon, Äthylbromacetat und p-Hydroxy-isobutyrophenon werden innerhalb von wasserfreiem Aceton in Gegenwart von wasserfreiem K_2CO_3 miteinander umgesetzt. Die Mischung wird 12 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt; nach der Hydrolyse wird das Aceton unter vermindertem Druck abgedampft und der Ester mit Äther extrahiert. Man erhält so als ein bei $40^\circ C$ schmelzendes festes Produkt den Äthylester der p-Isobutyryl-phenoxy-essigsäure:



Nach der in Beispiel 2 angegebenen Verfahrensweise wurden die in der weiter unten angegebenen Tabelle II angeführten Produkte erhalten.

Beispiel 3

Morpholinid der p-Propionyl-phenoxyessigsäure

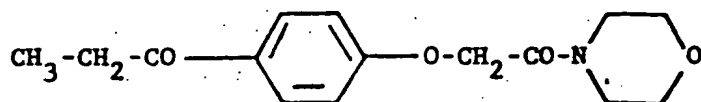
In diesem Beispiel werden die Arbeitsweise gemäß Protokoll Ab und Ad erläutert.

a) p-Propionyl-phenoxyessigsäuremethylester

Ein Mol p-Propionyl-phenoxyessigsäure wird mit 100 cm^3 MeOH; 300 cm^3 $CHCl_3$ oder CH_2Cl_2 in Gegenwart von Schwefelsäure 10 Stunden lang unter Rückfluß behandelt. Die Reaktions-

Mischung wird dann in Wasser geschüttet, wobei der Ester in der organischen Phase bleibt. Es wird einmal mit verdünnter NaOH und dann zweimal mit Wasser gewaschen. Der reine Ester wird mit einer Ausbeute von mehr als 90 % isoliert.

b)

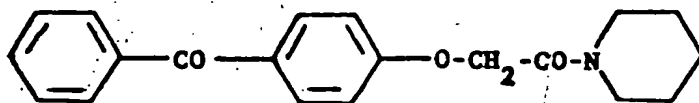


1 Mol des wie vorstehend erhaltenen Esters wird 8 Stunden lang zusammen mit 2,5 Mol Morpholin unter Rückfluß aufgeheizt. Man gibt dann 1 Volumen Wasser hinzu und läßt in der Kälte kristallisieren. Das Morpholinid wird abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert (Ausbeute: 85 %; Fp. 88°C).

Die nach dem in Beispiel 3 angegebenen Verfahren erhaltenen Produkte sind in der weiter unten angegebenen Tabelle III aufgeführt.

Beispiel 4

Vom Piperidin abgeleitetes p-Benzoyl-phenoxyessigsäureamid



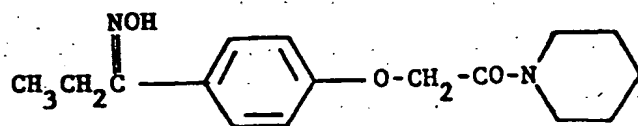
In diesem Beispiel wird die Arbeitsweise gemäß Protokoll Ac beschrieben.

Das vom Piperidin abgeleitete p-Benzoylphenoxyessigsäureamid wird durch Behandlung von 1 Mol Säurechlorid mit 2 Mol Piperidin in Benzol erhalten.

Die nach Beispiel 4 erhaltenen Produkte sind in der weiter unten angegebenen Tabelle IV aufgeführt.

Beispiel 5

Vom Piperidin abgeleitetes Amid der p-Propionyloxim-phenoxyessigsäure

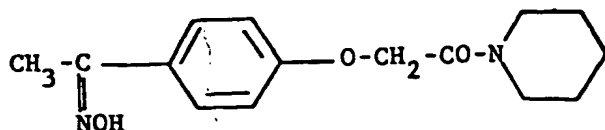


1 Mol N-[p-Propionyloxymethylphenyl]-piperidin wird 5 Stunden lang unter Rückfluß zusammen mit 1,1 Mol NH_2OH , HCl und 1,05 Mol Pyridin erhitzt. Das Oxim wird in Wasser ausgefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Schmelzpunkt: 144°C .

Die nach diesem Verfahren erhaltenen Produkte sind in der weiter unten angegebenen Tabelle V aufgeführt.

Beispiel 5 bis

Halbindustrielle Herstellung des vom Piperidin abgeleiteten Amids der p-Acetyloxim-phenoxyessigsäure



a) Synthese von p-Acetylphenoxyessigsäure

p-Hydroxy-acetophenon wird mit 2-Chloressigsäure in wässriger Lösung in Gegenwart von Natriumhydroxid behandelt. Die Säure wird ausgehend von ihrem Natriumsalz mit einer globalen Ausbeute von 80 bis 82 % isoliert, während das überschüssige p-Hydroxy-acetophenon mit Methylenchlorid extrahiert wird.

b) Synthese des Esters

Die Veresterung erfolgt unter Rückfluß in Dichlormethan in Mengen von 600 ml pro 80 g der vorstehenden Säure, wobei der Methylalkohol dann in Mengen von 200 ml in Gegenwart von Schwefelsäure zugegeben wird. Der Ester wird nach an sich bekannten Verfahren isoliert und umkristallisiert.

Durch 12 Stunden langes Siedenlassen unter Rückfluß erhält man eine Ausbeute von 70 %. Eine 18-stündige Rückflußbehandlung liefert eine Ausbeute von 85 %.

c) Synthese des Amids

Man arbeitet wie in Beispiel 3 angegeben mit scharf getrocknetem Piperidin. Die Ausbeute beträgt 80 %.

d) Synthese des Oxims

Anstelle von 100 %ig reinem Hydroxylamin wird das technische Produkt mit 98 %iger Reinheit verwendet und der absolute Alkohol selbst gegenüber der ursprünglichen Methode durch mit Methanol vergällten Alkohol ersetzt.

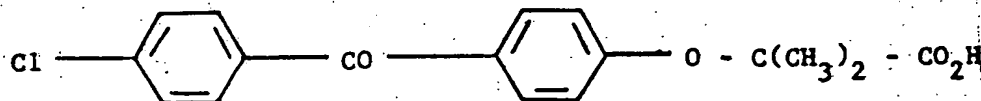
Die Ausbeute beträgt 75 %.

Bei der halbindustriellen Synthese kann man auch zur Erzielung besserer Ausbeuten die Stufe a) weglassen und den Ester b) direkt durch Reaktion von p-Hydroxy-acetophenon mit 2-Bromessigsäureäthylester in Gegenwart von Calciumcarbonat in Butanon herstellen. Die Ausbeute des Esters beträgt 90 % und die Beseitigung des p-Hydroxy-acetophenons erfolgt durch Waschen mit Natronlauge.

Gemäß Protokoll B wurden die Verbindungen der Formel I erhalten, bei denen $R_0 = C_2H_5$ oder $CH_2CH_2NR'_1R'_2$ ist mit $NR'_1R'_2 = N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, Pyrrolyl, Pyrrolidino, Piperidino, Pyridinyl und Morpholino.

Beispiel 6

p-(4-Chlor-benzoyl)-phenoxy-isobuttersäure



1 Mol 4-Hydroxy-4'-chlor-benzophenon wird in wasserfreiem Aceton gelöst. Zu der Lösung werden 5 Mol gepulvertes Natriumhydroxid hinzugegeben: Das Phenolat fällt aus. Man erhitzt unter Rückfluß und gibt 1,5 Mol $CHCl_3$, verdünnt in wasserfreiem Aceton, hinzu. Nach Beendigung der Zugabe wird 10 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt; nach dem Abkühlen wird Wasser zugesetzt und das Aceton verdampft. Die mit Äther gewaschene wässrige Phase wird angesäuert; das Öl in Äther aufgenommen und mit einer Bicarbonatlösung extrahiert. Durch Ansäuern der letzteren erhält man die gewünschte Säure.

Ausbeute: 75 %; Fp = 185°C.

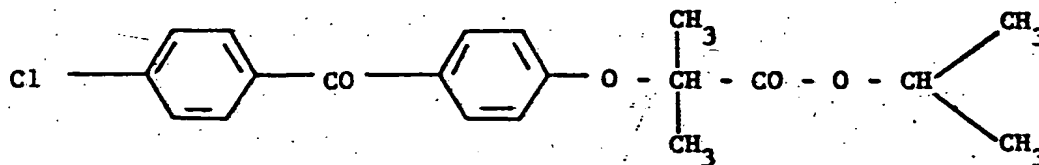
In der weiter unten angegebenen Tabelle VI sind Beispiele für Produkte angegeben, die nach der in Beispiel 6 angegebenen Verfahrensweise erhalten wurden.

Die Ester und Amide der nach dem Verfahren von Beispiel 6 hergestellten p-Carbonyl-phenoxy-isobuttersäuren wurden nach dem weiter oben angegebenen Protokoll A erhalten. Die so hergestellten Ester und Amide sind in der weiter unten angegebenen Tabelle VII aufgeführt.

Nachfolgend wird ein Beispiel für die Herstellung eines Esters von Tabelle VII angegeben.

Beispiel 7

p-(4-Chlor-benzoyl)-phenoxyisobuttersäureisopropylester



(Code-Nr. 178)

Die nach Beispiel 6 erhaltene Säure (1 Mol) wird mit Thionylchlorid (2,5 Mol) in das Säurechlorid umgewandelt. 1 Mol Säurechlorid wird dann mit 1,05 Mol Isopropylalkohol in Gegenwart von 0,98 Mol Pyridin in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol kondensiert.

Da das Thionylchlorid-Verfahren bisweilen SO_2 -Spuren hinterläßt (die einen schlechten Geruch verleihen), kann man zur Vermeidung dieses Nachteils eine direkte Veresterung vornehmen.

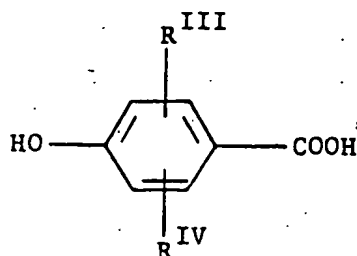
Die nach dem Protokoll B erhaltenen Oxime der Isobutyrate und Isobutyramide sind in der weiter unten angegebenen Tabelle VIII aufgeführt.

Die Ergebnisse von pharmakologischen Prüfungen, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen durchgeführt wurden, sind in der weiter unten angegebenen Tabelle IX für einige Produkte zusammengefaßt. In Tabelle IX sind Werte für folgende Wirkungen angegeben:

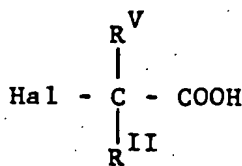
- analgetische Wirksamkeit:
Zunahme (in %) der Reaktionszeit bei Wärme;
- entzündungshemmende Wirkung:
Inhibition (in %) eines erzwungenen Ödems;
- antitussive Wirksamkeit:
Inhibition (in %) der Anzahl von erzwungenen Hustenanfällen;
- cholesterinspiegelsenkende Wirksamkeit:
Verminderung in %.

Zur Herstellung der Produkte vom "Dicarbonsäure"-Typ und ihrer Derivate wird zunächst ein Produkt bei dem $\text{R}^{\text{VI}} = \text{Y} = \text{OH}$ ist, wie folgt synthetisiert:

- a) Ein Mol p-Hydroxybenzoesäure der Formel



wird in alkalischem Milieu unter Rückfluß in Wasser mit 1 Mol einer Halogencarbonsäure der Formel



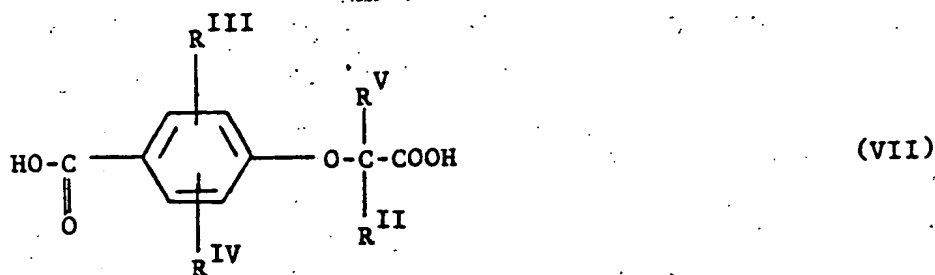
umgesetzt, wobei Hal ein Halogenatom ist und

b) die erhaltene Dicarbonsäure wird in saurem Milieu ausgefällt.

Vorzugsweise wird 1 Mol p-Hydroxybenzoesäure pro 1 Mol Halogencarbonsäure verwendet.

Die wie oben definierten Verbindungen der Formel I vom "Dicarbonsäure"-Typ, bei denen zumindest einer der Reste R^{VI} bzw. Y keine Hydroxylgruppe ist, werden zur Abwandlung der HOOC-Funktion in einen Ester oder ein Amid durch Umwandlung von zumindest einer der Carbonsäurefunktionen der Dicarbonsäure in Ester- oder Amidfunktionen nach einem an sich bekannten Verfahren hergestellt.

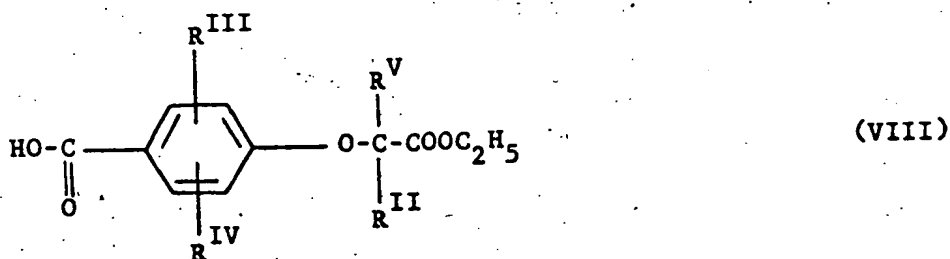
Die Dicarbonsäure



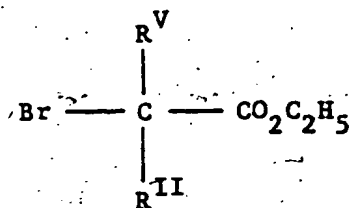
kann direkt verwendet werden für:

- a) die Synthese eines Diesters, bei dem $R = Y$ ist;
- b) die Herstellung eines intermediären Säurechlorids für die Synthetisierung eines Diesters oder eines Diamids, bei dem $R = Y$ ist;
- c) die Synthese eines Monoesters: Diese Veresterung erstreckt sich dann auf die Säurefunktion der Oxyessigsäurekette.

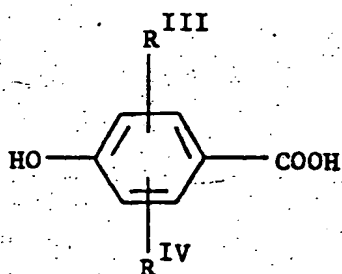
Der Monoester



der nach der Methode c) synthetisiert werden kann, kann ebenfalls durch Einwirkung von Äthyl-bromacetat

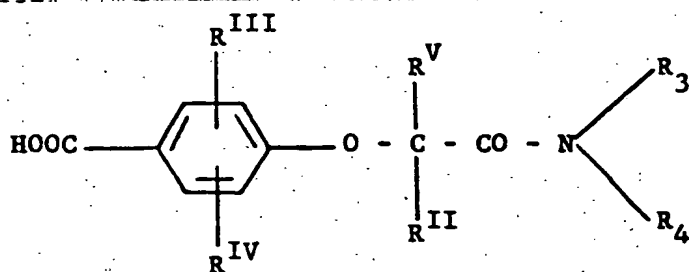


auf ein p-Carboxy-hydroxyphenon der Formel

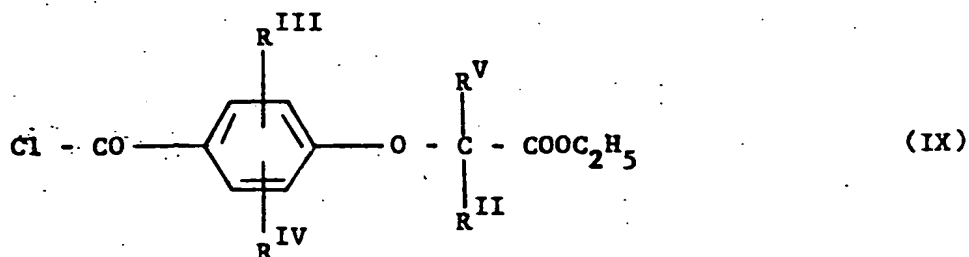


in heterogenem alkalischen Milieu erhalten werden.

Ausgehend von Monoestern gemäß der Erfindung und insbesondere von Monoestern der Formel VIII kann man nach einem an sich bekannten Verfahren Monoamide der Formel

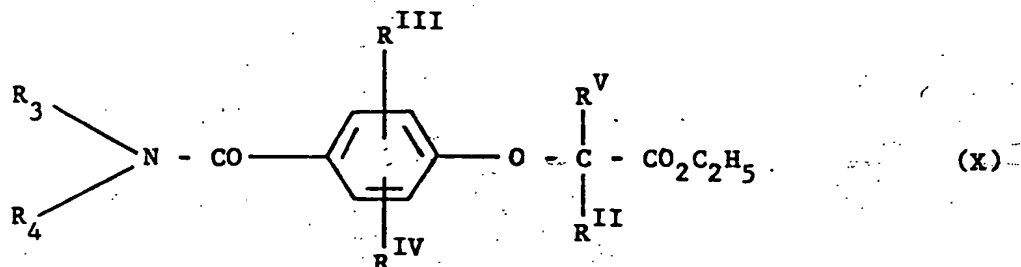


oder Monosäurechloride der Formel

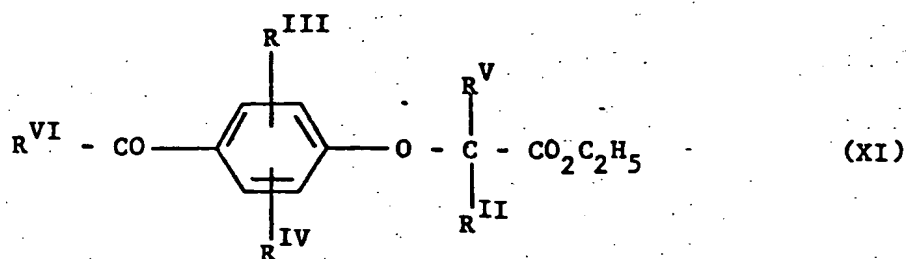


herstellen.

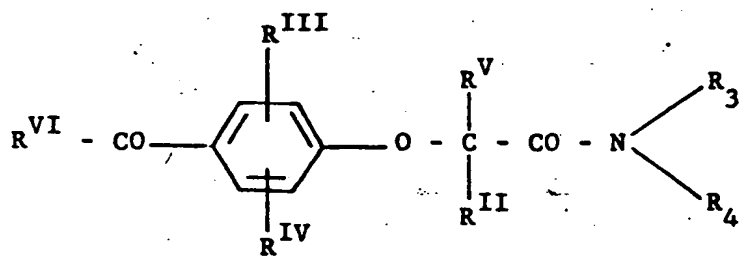
Die Säurechloride IX können ihrerseits zu symmetrischen oder unsymmetrischen Diestern oder Amidestern vom Typ



führen. Schließlich ist es möglich, ausgehend von einem symmetrischen oder unsymmetrischen Diester wie

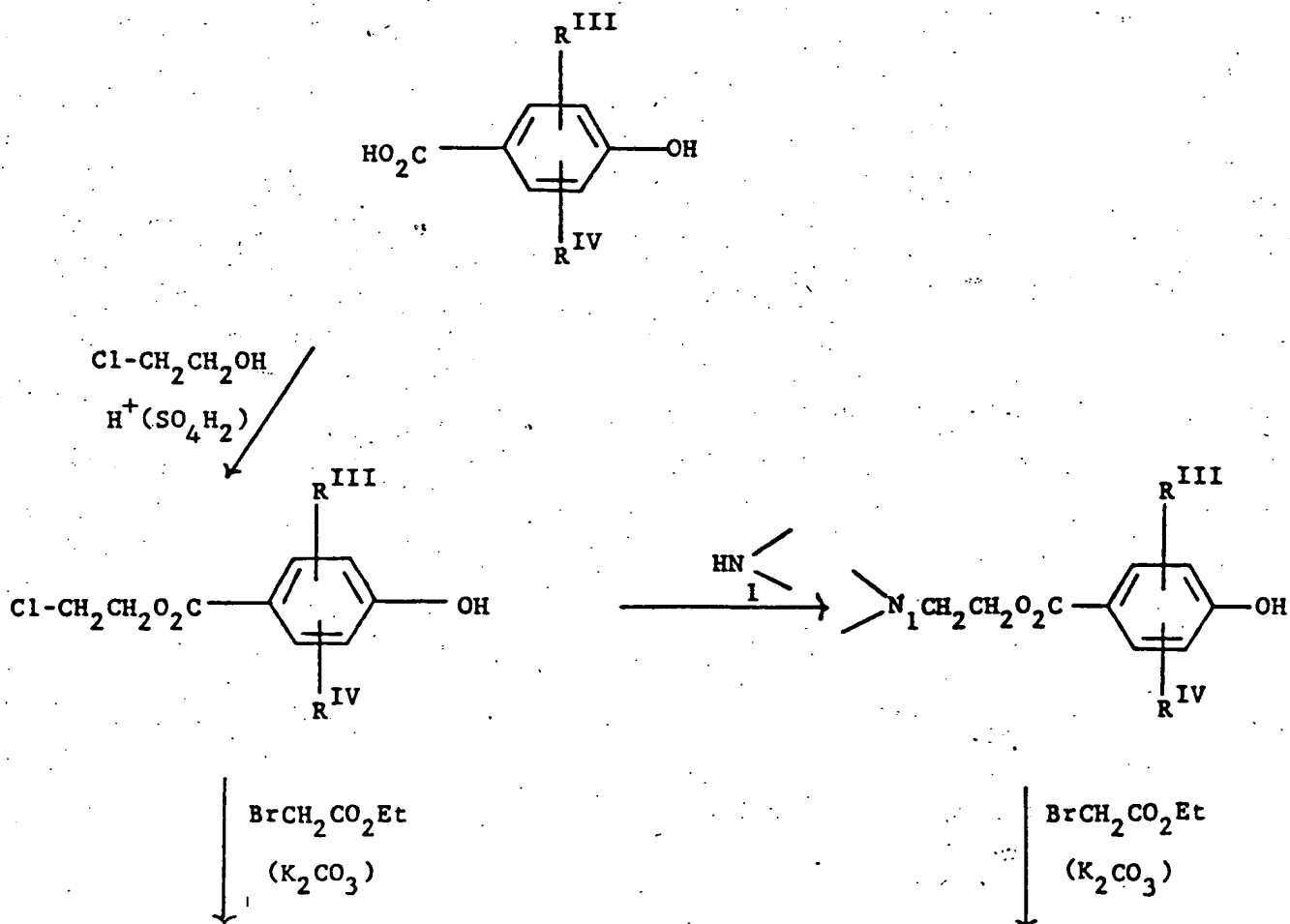


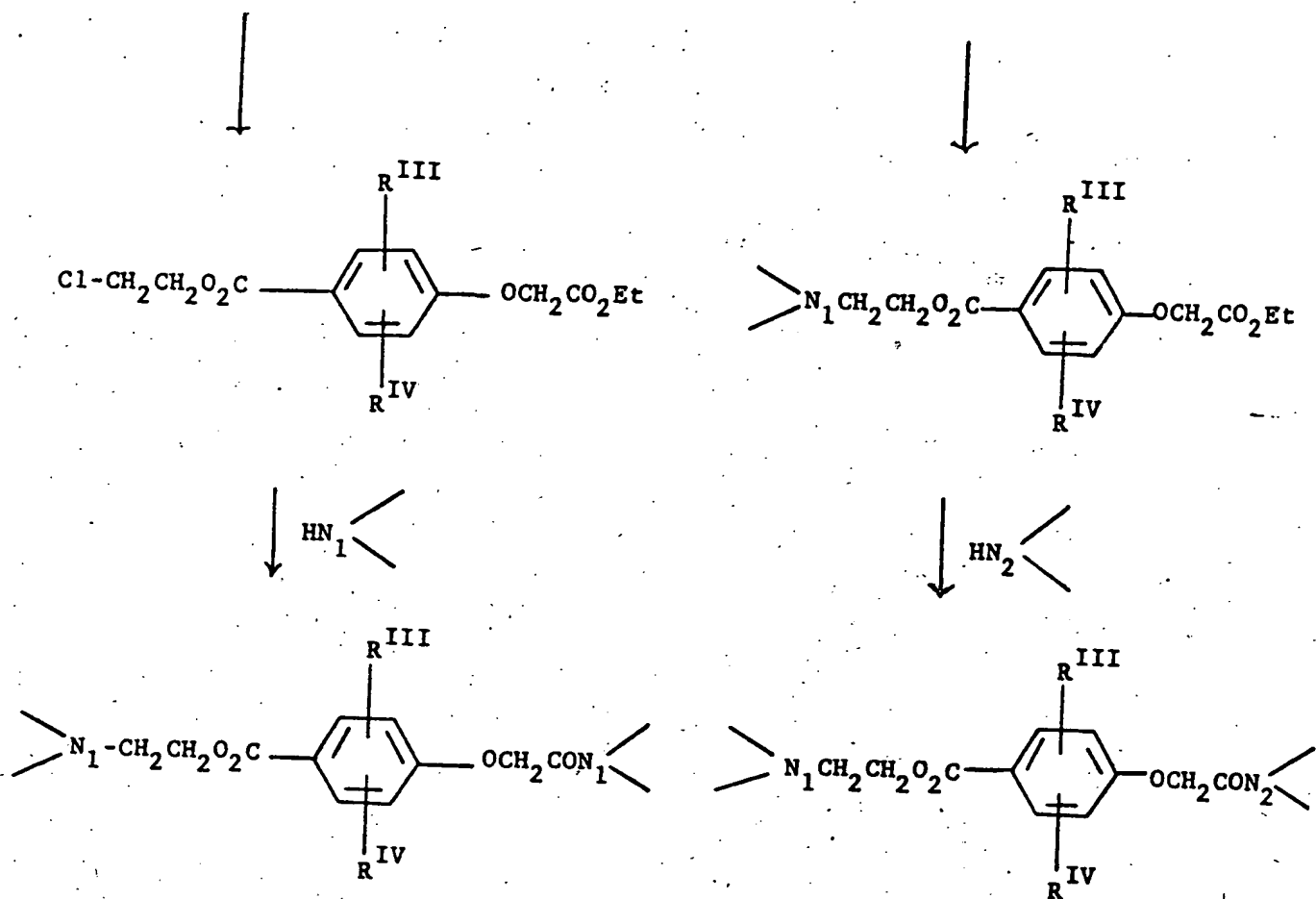
ein Esteramid wie



herzustellen.

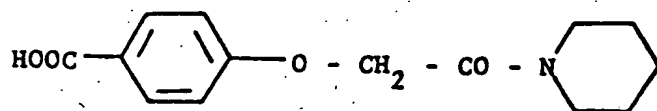
Gemäß der Erfindung kann man durch eine einfache Abwandlung der Reaktionsfolgen Verbindungen erhalten, die in 1,4-Stellung zum einen eine Aminoesterfunktion und zum anderen eine Amidfunktion aufweisen, wobei die Substitutionen am Stickstoffatom der Aminoesterfunktion identisch oder verschieden von denjenigen sind, die am Stickstoffatom der Amidfunktion vorhanden sind. Diese doppelte Möglichkeit wird in den nachfolgenden Reaktionsschemen veranschaulicht, bei denen mit den Aminogruppen $>N_1$ und $>N_2$ die Identität oder Unterschiedlichkeit der Substitutionen verdeutlicht werden soll.





Beispiel 9

N-[1-(p-Carboxyphenoxy)-acetyl]-piperidin

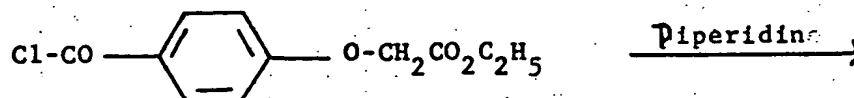
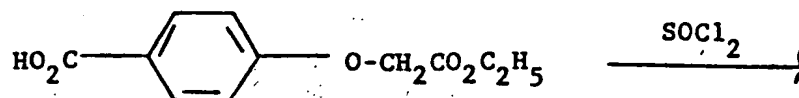


1 Mol p-Carboxyphenoxyessigsäureäthylester und 2,5 Mol Piperidin werden 7 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Bei Zugabe von Wasser fällt das Amid aus.

Beispiel 10

p-Piperidinocarbonyl-phenoxy-essigsäureäthylester

Man arbeitet nach dem klassischen Reaktionschema:



Der so erhaltene Amidester ist in der Lage, mit irgendeinem Amin nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Bildung von Diamiden zu reagieren.

Die in den weiter unten angegebenen Tabellen I bis und II bis aufgeführten Produkte wurden nach Beispiel 1 oder Beispiel 2 hergestellt.

In den nachfolgenden Beispielen wird eine besondere Arbeitsweise angegeben, die sich auf die Synthese der Verbindungen mit Code-Nr. 96 und 99 der Tabellen I bis bzw. II bis bezieht.

Beispiel 11

N-[p-Carboxyphenoxy-acetyl]-piperidin

Code-Nr. 96.

a) p-Carboxyphenoxyessigsäureäthylester

1 Mol Äthyl-bromacetat wird in Gegenwart von 2 Mol K_2CO_3 in Aceton, Methyläthylketon, Dioxan oder Tetrahydrofuran 48 Stunden lang bei Rückflußtemperatur des organischen Lösungsmittels mit 1 Mol p-Hydroxybenzoesäure umgesetzt.

b) N-[p-Carboxy-phenoxy-acetyl]-piperidin

Der vorstehende Ester (1 Mol) wird unter Rückfluß mit Piperidin (3 Mol) in einem chlorierten Lösungsmittel 7 Stunden lang aufgeheizt. Zur Ausfällung des Amids wird nach Beendigung der Kondensation Wasser zugegeben.

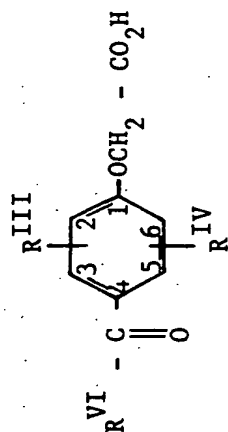
Beispiel 12

N-[p-Äthoxycarbonyl-phenoxy-acetyl]-piperidin

Code-Nr. 99.

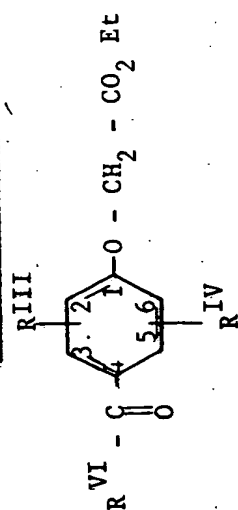
Der p-Carboxy-phenoxyessigsäureäthylester wird in Äthanol und Chloroform in Gegenwart von Schwefelsäure verestert. Das Amid wird durch 7-stündige Kondensation von einem Mol des so erhaltenen Diesters (p-Äthoxycarbonyl-phenoxyessigsäureäthylester) mit 3 Mol Piperidin in einem inerten Lösungsmittel bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels erhalten.

TABELLE I



Code- Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		
					Keton	Säure	
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	108	1670	1720	
		H	H	96	1670	1720	
		H	H	152	-	-	
266	CH ₃	-2 CH ₃	-6 CH ₃	162	1650	1760	
267	CH ₃	-2 CH ₃	-3 CH ₃	158	1630	1760	
268	CH ₃	-2 CH ₃	H	150	1640	1760	
269	CH ₃	-2 CH ₃	-5 CH ₃	154	1650	1730	
270	CH ₃	-3 OCH ₃	H	170	1640	1760	
276	CH ₃	-2	H	157	1640	1760	
	CH ₃	-3 SCH ₃	H	245	1650	1740	
	CH ₃	-2 C ₂ H ₅	-5 CH ₃	158	1650	1730	

TABELLE II



R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	Fp bzw. Kp °C	I.R. cm ⁻¹	
				Keton	Ester
(CH ₃) ₂ -CH	H	H	Fp = 40	-	-
CH ₃ -(CH ₂) ₂	H	H	Fp = 30	-	-
CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	Kp _{0,05} = 155	-	-
(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	H	H	Kp _{0,05} = 155	1680	1760
CH ₃	-2 CH ₃	-6 CH ₃	Kp _{0,05} = 156-157	1680	1770
CH ₃	-2	H	Fp = 105	1660	1760
CH ₃	-2 CH ₃	-3 CH ₃	Fp = 70	1660	1750
CH ₃	-2 CH ₃	-5 CH ₃	Fp = 66	1650	1760
CH ₃	-2 CH ₃	H	Fp = 45	1680	1760
CH ₃	-3 OCH ₃	H	Kp _{0,05} = 160	1660	1760

309817/1217

TABELLE II (Fortsetzung)

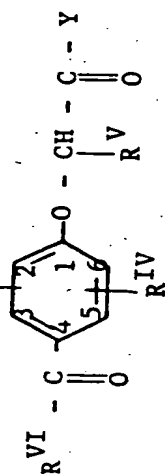
R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	Fp bzw. Kp °C	I.R. cm ⁻¹	
				>C=O Keton	>C=O Ester
CH ₃	-3 SCH ₃	H	F _p = 95	1660	1760
CH ₃	-3 SO ₂ CH ₃	H	F _p = 89	1690	1760
CH ₃	-2 C ₂ H ₅	-5 CH ₃	F _p = 66,5	1680	1740
CH ₃	-2 Br	H	F _p = 70	1680	1760

309817/1217

2250327

TABELLE III

III



Code- Nr.	VI R	III R	IV R	V R	Y	Fp °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.	festgest. Aktivität
							Ketone	Amid		
124	CH ₃ -(CH ₂) ₂	H	H	H		82	1680	1650	213 267	18 000 18 000 Antitussif und psychotrop
126	CH ₃ -(CH ₂) ₂	H	H	H		76	1680	1650	214 266	18 000 18 000 "
184	CH ₃	H	H	H		130	1700	1665	210 263	18 000 24 000 "
134	CH ₃ -CH ₂	H	H	H		107	1680	1660	214 266	17 500 17 500 "
136	CH ₃ -CH ₂	H	H	H		88	1670		214 265	18 000 17 000 "
148		H	H	H		80	1660		214 267	18 500 18 000 "

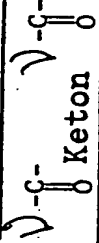

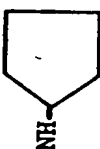
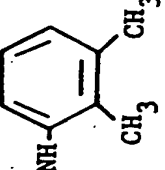
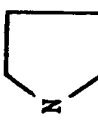
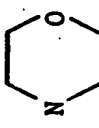
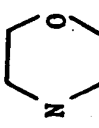
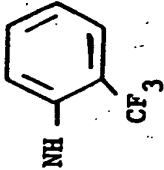
250327

TABELLE III (Fortsetzung)

Code- Nr.	VI R	III R	IV R	V R	Y	Fp °C	I.R. cm ⁻¹		U.V. λ _{max.}	ε	festgest. Aktivität
							$\begin{array}{c} \text{V}-\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Keton	$\begin{array}{c} \text{V}-\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Amid			
149		H	H	H		94	1670	1650	214 267	19 000 18 000	Antitussiv und psychotrop
151	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	H		75	1670	1650	214 268	19 000 18 500	"
154		H	H	H		73	1660		214 267	19 000 18 000	"
157		H	H	H		98	1665	1650	213 267	18 000 18 000	"
159	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	H		99	1680	1660	211 257	19 000 15 000	"
164	Br-CH ₂	H	H	H		134	1670	1640	214 266	22 000 15 000	"
142	CH ₃	H	H	CH ₃		124	1670	1650	-	-	"
202	CH ₃	H	H	H		106	1660		214 266	18 000 18 000	"
											Antitussiv, psy- chotrop und analgetisch

2250327

TABELLE III (Fortsetzung)

Code-Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	RV	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		festgest. Aktivität
									λ_{max}	ϵ	
203	CH ₃	H	H	H	NH- 	99	1680	1640	215 268	14 000 18 500	Antitussif, psychotrop und analgetisch
216	CH ₃	H	H	H	NH- 	170	1670	1640	212 268	24 000 18 500	"
218	CH ₃	H	H	H	NH-NH ₂	167	1680	1630	215 268	14 000 17 500	"
219	CH ₃	H	H	H	N- 	125	1670	1645	212 268	14 000 16 000	"
223	CH ₃	-3 CH ₃	H	H	N- 	117	1670	1650	210 265	19 000 16 000	"
	CH ₃	-3 OCH ₃	H	H	N- 	137					"
256	CH ₃	H	H	H	NH- 	104	1705	1665	210 262	15 000 17 000	"

2250327



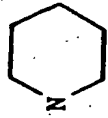
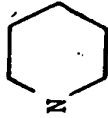
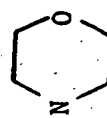
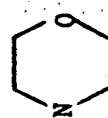
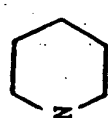
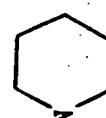
TABELLE III (Fortsetzung)

Code- Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		λ _{max.}	U.V. ε	festgest. Aktivität
246	CH ₃	-2	H	H		98	1660	1660	245 273	29 000 17 000	Antitussif, psychotrop und analgetisch
263	CH ₃	-2	H	H		109	1660	1660	244 270	27 000 16 000	"
287	CH ₃	-2 CH ₃	-3 CH ₃	H		64	1670	1650	214 267	22 000 13 000	"
254	CH ₃	-2 CH ₃	-3 CH ₃	H		119	1680	1660	214 267	23 000 13 000	"
260	CH ₃	-2 CH ₃	-5 CH ₃	H		82	1680	1660	213 268	25 000 15 000	"
286	CH ₃	-2 CH ₃	-5 CH ₃	H		88	1660	1660	214 268	23 000 15 000	"
261	CH ₃	-2 CH ₃	H	H		67	1680	1660	217 269	19 000 16 000	"
264	CH ₃	-2 CH ₃	H	H		107	1680	1660	209 268	20 000 17 000	"

2250327

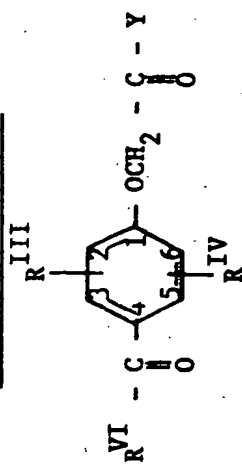
309817/1217

TABELLE III (Fortsetzung)

Code- Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V. λ _{max.}	festgest. Aktivität
							 Keton	 Amid		
271	CH ₃	-3 OCH ₃	H	H		125	1680	1660	264 302	15 000 9 000 Antitussif, psychotrop und analgetisch
275	CH ₃	-3 SCH ₃	H	H		128	1670	1650	249 276	40 000 16 000
306	CH ₃	-3 SCH ₃	H	H		130	1660	1660	-	"
309	CH ₃	-2 C ₂ H ₅	-5 CH ₃	H		95	1660	1660	-	"
318	CH ₃	-2 C ₂ H ₅	-5 CH ₃	H		96	1670	1650	-	"
304	CH ₃	H	H	H	NH-CH-CH ₂ SH CO ₂ H	140	1660	1660	215 265	13 000 17 000
	CH ₃	-2 Br	H	H		90	-	-	-	"

2250327

TABELLE IV



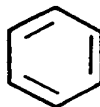
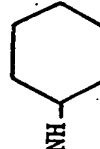
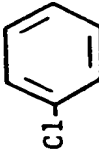
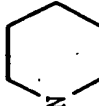
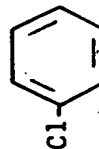
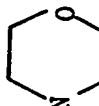


Code-Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		festgest. Aktivität
128		H	H		104	1670	1650	211 283	22 000 18 000	Antitussif und psychotrop
129		H	H		129	1675	1650	211 283	20 000 16 000	"
131		H	H		140	1650	1650	211 255	41 000 40 000	"
168		H	H		130	1680	1650	245 280	22 000 19 000	"
167		H	H		116	1690	1660	210 282	14 000 15 000	"

309817/1217

2250327

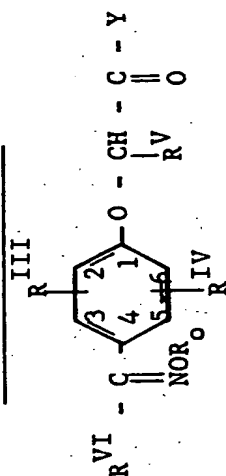
TABELLE IV (Fortsetzung)

Code-Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	R ^{IV}	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		festgest. Aktivität
								λ_{max}	ϵ	
174		H	H		130	1650		210 283	16 000 17 500	Antitussif und psychotrop
237		H	H		140	1665	1645	208 288	25 000 18 000	"
248		H	H		130	1665	1645	207 286	26 000 19 000	"

309817/1217

2250327



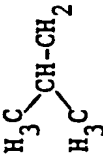

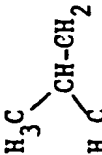

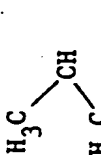


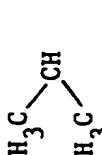

TABELLE V



Code- Nr.	VI R	R _O	III R	IV R	V R	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V. λ _{max}	ε	festgest. Aktivität
								ν _{OH} Oxim	ν _{C=O} Amid			
125		H	H	H	H		172	3250	1640	211 255	45 000 40 500	sedativ, ent- zündungshem., analgetisch u. antitussiv
127	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	H	H	H	H		147	3250	1645	212 257	22 000 18 000	"
130		H	H	H	H		136	3250	1650	212 240	26 000 16 000	"
132	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	H	H	H	H		159	3250	1645	212 258	19 500 16 000	"
135	CH ₃ -CH ₂	H	H	H	H		144	3300	1660	211 257	22 000 18 000	"
141	CH ₃	H	H	H	CH ₃		149	3250	1620	210 258	22 000 18 000	"
144	CH ₃	H	H	H	CH ₃		183	3250	1630	210 256	22 000 18 000	"

2250327

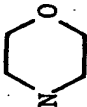






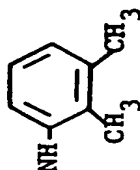



TABELLE V (Fortsetzung)

Code- Nr.	VI R	R _O	III R	IV R	V R	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹			λ _{max}	ε	festgest. Aktivität
								OH	V-C- Oxim	Amid			
147	CH ₃ -CH ₂	H	H	H	H		150	3300	1635				sedativ, ent- zündungshem., analgetisch u. antitussiv
152	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	H	H		144	3350	1650	212 268	19 000 15 000		
155		H	H	H	H		124	3300	1635				"
156		H	H	H	H		147	3300	1640				"
160		H	H	H	H		142	3150	1635	212 243	18 000 10 000		"
161	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	H	H	H		132	3200	1640	213 266	21 000 21 000		"
177		H	H	H	H		170	3350	1660	210 242	18 000 10 000		"

2250327















309817/1217

TABELLE V (Fortsetzung)

Code- Nr.	R ^{VI}	R ^O	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹			λ _{max}	ε	festgest. Aktivität
								ν _{OH}	ν _{C=O}	Amid			
179	Br-CH ₂	H	H	H	H		182	3350	1630		215 259	29 000 16 000	analgetisch, antitussiv u. entzündungs- hemmend
181		H	H	H	H		184	3350	1630		212 238	27 000 19 000	"
183		H	H	H	H		200	3200	1640		210 264	25 000 18 000	"
185		H	H	H	H		194	3250	1640		240 263	15 000 15 000	"
214	CH ₃	H	H	H	H		216	3250	1660		209 254	29 000 17 500	wirkt auf Cholest.sp.
220	CH ₃	H	-3 CH ₃	H	H		142	3300	1650		210 240	24 000 9 000	Antitussiv und psychotrop
236	H	H	H	H	H		130	3200	1620		210 265	23 000 21 000	"
279	CH ₃	H	H	H	H		162	3300	1640		210 257	21 000 19 000	"


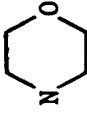

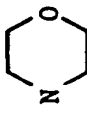






2250327

TABELLE V (Fortsetzung)

Code- Nr.	F ^{VI}	R _O	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F _C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		festgest. Aktivität
									 -C- Oxim	$\lambda_{\text{max.}}$	ϵ	
295		H	H	H	H		202	3300	1640	211 241	25 000 17 000	Antitussiv und psychotrop
258	CH ₃	H	-3 CH ₃	H	H		133	3300	1640	211	22 000	"
245	CH ₃	H	-2 CH ₃	-6 CH ₃	H		164	3250	1630	212 255	40 000 15 000	"
247	CH ₃	H	-2 	H	H		153	3200	1640	208 242	30 000 30 000	"
250	CH ₃	H	-2 	H	H		166	3200	1640	211 242	27 000 29 500	"
262	CH ₃	H	-2 CH ₃	-3 CH ₃	H		149	3250	1640	212	28 000	"
252	CH ₃	H	-2 CH ₃	-3 CH ₃	H		166	3250	1640	212	24 000	"
255	CH ₃	H	-2 CH ₃	H	H		200	3250	1640	212 258	27 000 17 000	"
257	CH ₃	H	-2 CH ₃	H	H		188	3250	1630	213 259	25 000 17 000	"

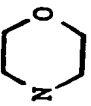
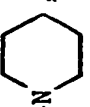
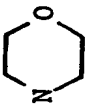


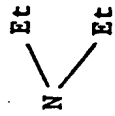
2250327

TABELLE V (Fortsetzung)

Code- Nr.	R ^{VI}	R _O	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹			λ _{max}	U.V.	festgest. Aktivität
								OH	Oxim	Amid			
274	CH ₃	H	-3 SCH ₃	H	H		163	3200	1640	1640	225	25 000	Antitussiv und psychotrop
265	CH ₃	H	-3 SCH ₃	H	H		167	3250	1640	1640	223	23 000	"
284	CH ₃	H	-3 OCH ₃	H	H		154	3250	1630	1630	245 282	11 000 4 000	"
283	CH ₃	H	-3 OCH ₃	H	H		153	3300	1640	1640	245 283	11 000 4 000	"
300	CH ₃	H	-2 CH ₃	-5 CH ₃	H		140	3250	1630	1630	213	26 000	"
292	CH ₃	H	-2 CH ₃	-5 CH ₃	H		146	3250	1640	1640	213	26 000	"
281	CH ₃	 Fumarat	-3 CH ₃	H	H		125	-	1620	1620	213	36 000	"
251	CH ₃	 Oxalat	H	H	H		130	-	1640	1640	213 263	24 000 20 000	"

309817/1217

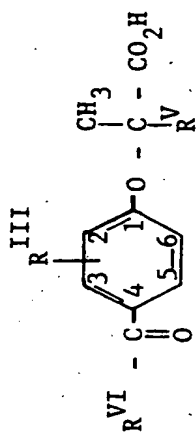
TABELLE V (Forts tzung)

Code- Nr.	VI R	R _O	III R	IV R	V R	Y	Fp °C	I.R. cm ⁻¹		λ _{max.}	U.V. ε	festgst. Aktivität
								OH	-C- Oxim O			
277	CH ₃	CH ₂ -CHOH-CH ₂ OH	H	H	H		110	-	1640	210 260	23 000 20 000	Antitussiv und psychotr p
280	CH ₃	(CH ₂) ₂ -N- 	H	H	H		125	-	1630	211 262	35 000 20 000	"
Fumarat												
317	CH ₃	H	-2C ₂ H ₅	-5 CH ₃	H		195	3300	1630			"
320	CH ₃	CH ₃	H	H	H		126	-	1660			"
	CH ₃	H	H	H	H		126	3250	1620			"

309817/1217

2250327

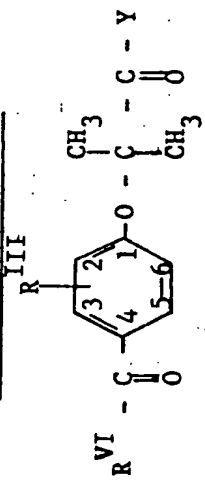
TABELLE VI



Code-Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	R ^V	F _p ^{°C}	I.R. cm ⁻¹			U.V.		festgest. Aktivität
							Keton Säure	λ_{max}	ϵ	
82	CH ₃ -CH ₂	H	CH ₃	96	1660	1740		217 271	7 000 10 000	lipoidnormalis.
198	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	62	1670	1720		215 269	13 000 19 000	"
153		H	CH ₃	184	1640	1710		259 294	13 000 17 000	"
243	CH ₃	-3 CH ₃	CH ₃	98	1640	1735		222 271	15 000 17 000	"
	CH ₃	-2	CH ₃	106	1660	1710		-	-	"
305		H	C ₂ H ₅	140	1630	1740		258 294	13 000 16 000	"

2250327


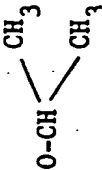
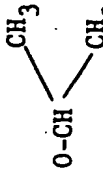
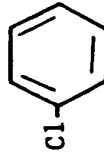
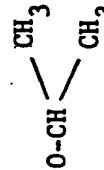
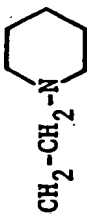
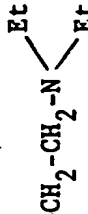
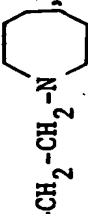
TABELLE VII



Code- Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	Y	Fp bzw. Kp °C	I.R. cm ⁻¹	U.V.	festgest. Aktivität
					Keton	Ester oder Amid	ε
140	CH ₃	H	O-CH ₃	F _p = 62	1670	1730	12 000 17 000
162		H	O-CH ₃	F _p = 89	1660	1740	13 000 12 000
163		H	O-C ₂ H ₅	F _p = 79	1665	1735	19 000 18 000
170		H		F _p = 160	1650	1620	24 000 18 000
171		H		F _p = 148	1650	1640	25 000 20 000
180		H	O-CH ₃	F _p = 58	1645	1745	18 000 17 000
186		H	O-C ₂ H ₅	F _p = 87	1655	1730	17 000 16 500

2250327

TABELLE VII (Fortsetzung)

Cod - Nr.	VI R	III R	Y	Fp bzw. Kp °C	I.R. cm ⁻¹	$\sqrt{\text{C=O}}$	U.V.	festgest. Aktivität	
									Keton
190		H	O-CH 	F _p = 84	1660	1730	207 284	18 500 18 000	lipoidnormalis.
188	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	O-CH ₃	K _p 0,05 = 147-9	1680	1740	214 265	13 000 18 000	"
187	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	O-C ₂ H ₅	K _p 0,05 = 157-8	1680	1740	216 267	12 000 19 000	"
189	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	O-CH 	K _p 0,05 = 156-7	1680	1730	215 266	12 000 17 000	"
178		H	O-CH 	F _p = 78	1650	1730	207 286	19 500 18 000	"
195	CH ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  , HCl	F _p = 128	1680	1735	215 265	13 000 16 000	"
196	CH ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N 	F _p = 100	1680	1740	213 265	26 000 18 000	"
197	CH ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N  , HCl	F _p = 132	1670	1745	214 260	14 000 16 000	"

fumarat

2250327

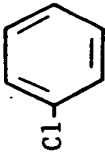
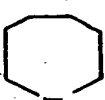
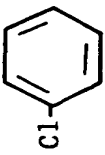
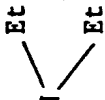
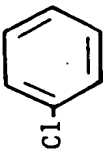
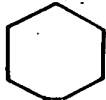
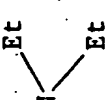
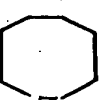
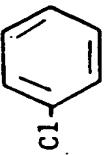
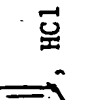
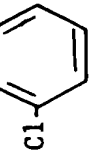
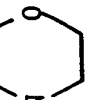
Fumarat

2250327

TABELLE VII (Fortsetzung)

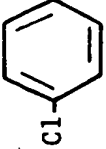
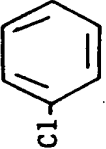

Code- Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	Y	Fp bzw. Kp °C	I.R. cm ⁻¹		Keton Ester oder Amid		U.V.	festgest. Aktivität
							λ _{max.}	ε		
208		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N-,	F _p = 100	1660	1740	208 283	38 700 18 000	lipoid- normalis.	
			Fumarat							
209		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N-,	F _p = 118	1655	1740	208 282	44 000 20 000	lipoidnor- malis. und kardiovas- kulär	
			Fumarat							
210	CH ₃	H	O-CH ₂ -CH ₂ -N-,	F _p = 134	1670	1740	212 265	32 000 12 000	lipoid- normalis.	
			Fumarat							
211		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N-,	F _p = 115	1650	1740	208 184	33 000 17 000	lipoidnor- malis. und kardiovas- kulär	
			Fumarat							
212		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N-,	F _p = 62	1660	1740	209 283	35 000 18 000	lipoid- normalis.	
			Maleat							
217		H	O-CH ₂ -CH ₂ -N-,	F _p = 135	1645	1760	-	-	-	2250327
			Maleat							

TABELLE VII (Fortsetzung)

Code- Nr.	VI R	III R	Y	Fp bzw. Kp °C	I.R. cm^{-1}	$\sqrt{\text{C=O}}$	U.V.		festgest. Aktivität
							Keton	Ester oder Amid	$\lambda_{\text{max.}}$ ξ
229		H	$\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  , Fumarat F _p = 120	1650	1745	207 285	33 000	lipoidnormalis.	
230		H	$\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  , HCl F _p = 104	1650	1730	206 286	22 000 17 500	"	
231		H	$\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  , Fumarat F _p = 116	1645	1730	208 284	26 000 14 000	"	
232	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$	H	$\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  , HCl F _p = 72	1675	1740	214 267	12 000 16 000	"	
233	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$	H	$\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  , HCl F _p = 118	1675	1740	212 267	12 500 16 000	"	
238		H	$\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  , HCl F _p = 144	1660	1740	259 285	20 000 19 000	"	
239		H	$\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  , HCl F _p = 145	1645	1740	208 286	20 000 16 000	"	

2250327

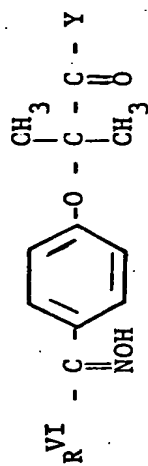
TABELLE VII (Fortsetzung)

Code-Nr.	R ^{VI}	R ^{III}	Y	Fp bzw. Kp °C	I.R. cm ⁻¹	-C- O	Keton Ester oder Amid		λ _{max.}	U.V.	festgest. Aktivität
							Keton	Ester oder Amid			
240	CH ₃	-3 CH ₃	O-CH ₃	K _D 0,05 = 132	1680	1745			208 267	17 000 15 500	lipoid-normalis.
241	CH ₃	-3 CH ₃	O-C ₂ H ₅	K _D 0,05 = 136	1680	1740			208 267	16 000 16 200	"
242	CH ₃	-3 CH ₃	O-CH(CH ₃) ₂	K _D 0,05 = 139	1680	1730			208 269	17 000 16 200	"
253		-3 CH ₃	O-CH(CH ₃) ₂		1660	1730			211 257	22 700 18 000	"
297		H	O-CH ₂ -O-C(CH ₃) ₂ -CH ₃	F _D = 80	1640	1740			207 284	17 000 16 500	"
	CH ₃	-3 SCH ₃	O-CH(CH ₃) ₂	K _D 1 = 198	1650	1720			-	-	"
	CH ₃	-3 SO ₂ CH ₃	O-CH(CH ₃) ₂	F _D = 86	1690	1720			-	-	"
	CH ₃	-2 	O-CH(CH ₃) ₂	F _D = 95	1660	1710			-	-	"

2250327

309817/1217

TABELLE VIII



Code- Nr.	R ^{VI}	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.	
				ν_{OH}	$\nu_{C=O}$ Oxim Ester oder Amid	$\lambda_{max.}$	ϵ
122	CH ₃	O-C ₂ H ₅	106	3200	1730		
146	CH ₃	O-CH ₃	102	3200	1730		
172			184	3260	1620	210 247	32 000 20 000
173			175	3280	1620	211 246	31 000 20 000
289			139	3300	1740	-	-

2250327

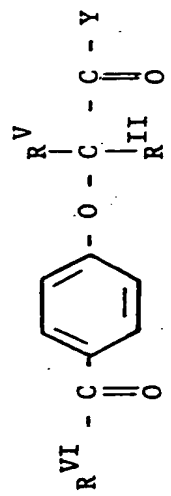
TABELLE IX

Code-Nr.	DL 50	analget.Wrkg.	Entzündungshemmung	antitussive Wrkg.	depressive Wrkg.
128	1600	Krampf - 57 %	0	- 10 % NS	Acto. : 0 Evas. : 0 Trac. : 0
143	1600	0	0	- 47 %	Acto. : 0 Evas. : - 27 % Trac. : 0
142	1600	0	0	- 33 %	Acto. : 0 Evas. : - 33 % Trac. : 0
175	1600	0	-	0	Acto. : 0 Evas. : - 24 % Trac. : 0
182	1200	Krampf - 37 %	0	- 51 %	Acto. : 0 Evas. : - 38 % Trac. : 0

2250327

309817/1217

TABELLE I bis



Code-Nr.	R ^{VI}	R ^V	R ^{II}	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		festgest. Aktivität
						C-R ^{VI}	C-Y	λ _{max.} (mμ)	ε	
100	-NH ₂	H	H		168	1630	1660	209 248	19 000 16 000	Anti-inflammatorisch Antitussiv
96	-OH	H	H		190	1700	1640	210 249	18 000 17 000	"
106	-NH ₂	H	H	-NH ₂	265	1640	1690	208 251	12 000 15 000	"
112	-OH	H	H		183	1700	1640	209 248	17 000 16 000	"
116		H	H	-OC ₂ H ₅	90	1630	1760	207 237	14 000 11 000	"
138	-NH ₂	H	H		181	1630	1660	208 249	20 000 16 000	"
145		H	H	-OC ₂ H ₅	116	1620	1760	207 241	15 000 12 000	"

2250327

TABELLE I bis (Fortsetzung)







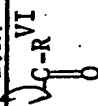
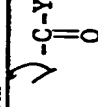
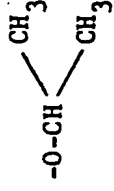



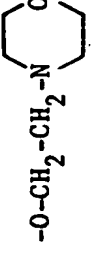


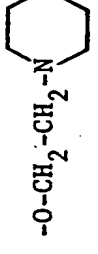
Code-Nr.	R ^{VI}	R ^V	R ^{II}	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V. λ _{max.} (m/μ)	ε	festgest. Aktivität
						$\begin{array}{c} \text{V} \\ \text{C}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{VI} \\ \text{C}-\text{Y} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$			
199	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N	H	H	-OC ₂ H ₅	75	1710	1760	210 253	27 000 19 000	antitussiv, analgetisch, kardiovaskulär
200	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N, Maleat	H	H	-OC ₂ H ₅	108	1710	1760	208 255	16 000 20 000	"
201	 -O-CH(CH ₃)-CH ₂ -N, HCl	H	H	-OC ₂ H ₅	182	1710	1760	208 253	17 500 20 000	"
225	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N, HCl	H	H	-OC ₂ H ₅	169	1710	1760	207 254	18 000 19 000	"
293	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N, fumarat	H	H	-O-CH ₂ -CH ₂ -N, fumarat	190	1710	1770	213 252	36 000 22 000	"
294	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N, ICH ₃	H	H	-O-CH ₂ -CH ₂ -N, ICH ₃	140	1710	1760	217 256	34 000 17 000	"
310	-OH	CH ₃	CH ₃	-OH	175	1690	1700	210 253	15 000 19 000	antitussiv, kardiovaskulär, lipoidnormalis.

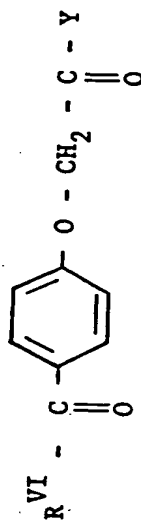
TABELLE I bis (Fortsetzung)

Code-Nr.	VI R	V R	II R	Y	Fp °C	I.R. cm ⁻¹		U.V. λ _{max.} (mμ)	ε	festgest. Aktivität
										
						1710	1760	-		antitussiv, kardiovaskulär, lipoidnormalis.
						1710	1730	209 253	15 000 15 000	

, Oxalat

, Oxalat

TABELLE II bis





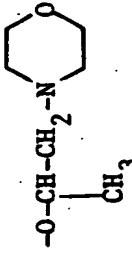

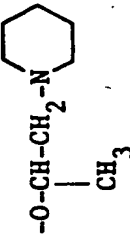
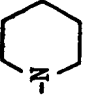
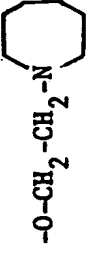

Code- Nr.	R ^{VI}	Y	Fp °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		festgest. Aktivität
				$\text{C}^{\text{VI}}=\text{O}$	$\text{C}-\text{Y}$	$\lambda_{\text{max.}}$ (m, u)	ϵ	
99	-OC ₂ H ₅		61	1720	1650	216 267	13 000 18 000	Antitussiv
105	-OCH ₃		104	1710	1650	210 253	19 000 19 000	"
120	-OC ₂ H ₅		72	1700	1660	209 252	20 000 20 000	"
139	-OCH ₃		110	1710	1660	209 252	19 000 20 000	"
205	-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ , Fumarat		162	1710	1660	210 255	37 000 23 000	antitussiv, analgetisch, kardiovaskulär
204	-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ , HCl		85	1720	1660	209 256	23 000 21 000	"
221	-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ , Fumarat		160	1710	1660	210 254	30 000 20 000	"

309817/1217

TABELLE II bis (Fortsetzung)

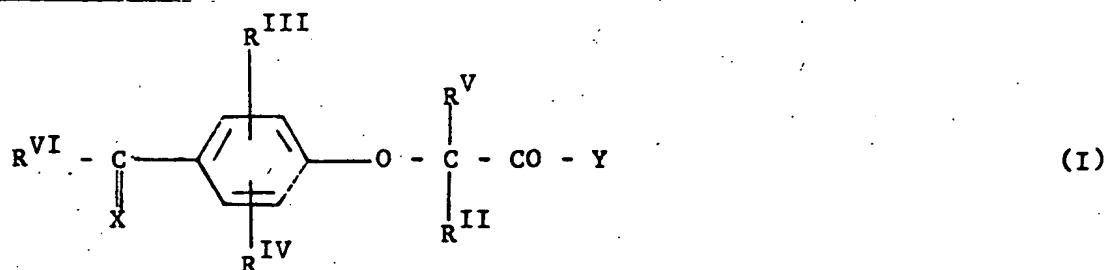
Code- Nr.	R ^{VI}	Y	F _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		festgest. Aktivität
				$\text{V}-\text{C}-\text{R}^{\text{VI}}$ 	$\text{V}-\text{C}-\text{Y}$ 	$\lambda_{\text{max.}}$ (m/ μ)	ϵ	
222	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N- , Fumarat	 -N-	139	1710	1660	210 255	36 000 23 000	antitussiv analgetisch, kardiovaskulär
228	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N- , Fumarat	 -N-	100	1710	1660	207 285	32 000 16 000	"
235	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N- , Fumarat	 -N-	138	1710	1660	209 254	34 000 21 600	"
249	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N- , ICH ₃	 -N-	162	1710	1660	211 242	27 000 30 000	"
311	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N- , Fumarat	 -N-CH ₂ -CH ₂ -N- Et Et , Fumarat	168	1710	1660	212 250	32 000 18 000	"
312	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N- , Fumarat	 -N-	134	1710	1660	212 253	31 000 22 000	"

TABELLE II bis (Fortsetzung)

Code-Nr.	R ^{VI}	Y	E _p °C	I.R. cm ⁻¹		U.V.		festgest. Aktivität
						$\lambda_{\text{max.}}$ (m μ)	ϵ	
313	 -O-CH-CH ₂ -N-  CH ₃ , Fumarat		150	1710	1660	211 252	30 000 22 000	antitussiv, analgetisch, kardiovaskulär
314	 -O-CH-CH ₂ -N-  CH ₃ , Fumarat		134	1710	1660	211 252	30 000 23 000	"
	 -O-CH ₂ -CH ₂ -N-  , Fumarat		142	1710	1660	212 252	30 000 20 000	"

Patentansprüche

1. Neue Phenoxycarbonsäurederivate der allgemeinen Formel:



in der

R^{II} und R^{V} gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine CH_3 -, C_2H_5 - oder $p\text{-F-C}_6\text{H}_4$ -gruppe bedeuten;

R^{III} und R^{IV} gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, vorzugsweise F, Cl oder Br, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen oder CF_3 , SCH_3 , SOCH_3 , SO_2CH_3 , OCH_3 , OH oder C_6H_5 bedeuten;

R^{VI} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen, eine ggf. einen oder mehrere Substituenten CH_3 , CF_3 oder Halogen aufweisende Arylgruppe, eine Cyclohexylgruppe, eine $\triangle^{1,2}$ -Cyclohexenylgruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine ggf. substituierte Aryloxygruppe, eine Cyclohexyloxygruppe, eine $\triangle^{1,2}$ -Cyclohexenyloxygruppe, eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}$ -gruppe, eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ -gruppe oder eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-alkylen-O}$ -gruppe bedeutet;

Y eine Hydroxylgruppe, eine vorzugsweise 1 bis 4 C-Atome aufweisende niedere Alkoxygruppe, eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N}$ -gruppe, eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ -gruppe oder eine $\text{R}_3\text{R}_4\text{N-alkylen-O}$ -gruppe ist;

X ein Sauerstoffatom oder eine R_0ON -gruppe sein kann;
wobei R_0 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen, eine $R_3R_4N-CH_2-CH_2$ -gruppe oder eine $HOCH_2-CHOH-CH_2$ -gruppen sein kann und

R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7, vorzugsweise 5 bis 6 C-Atomen oder eine ggf. am aromatischen Kern ein oder mehrere Halogenatome, insbesondere F, Cl und Br oder CF_3 - bzw. CH_3 -gruppen aufweisende Arylgruppe darstellen können, wobei R_3 und R_4 auch zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,

- a) einen 5- bis 7-gliedrigen N-heterocyclischen Rest, der ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O und S aufweisen und substituiert sein kann, oder
- b) einen vom Lysin oder Cystein abgeleiteten Amidrest bilden können und deren mögliche Säureanlagerungssalze.

2. Neue Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die R_3R_4N -gruppe ein Amino-, Mono- oder Dialkylamino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Azepino-, Piperazino-, N-p-Chlorphenylpiperazino-, N-Methylpiperazino-, 4-Methylpiperidino-, Anilino-, 2,3-Dimethylanilino-, p-Chloranilino-, o-Trifluormethylanilino-, p-Trifluormethylanilino-, Cyclohexylamino-, Cyclopentylamino- oder N-Methylanilino-rest ist, sowie ihre Analogen.

3. 4-Acetyl-3-thiomethyl-phenoxyessigsäure als neue Verbindung nach Anspruch 1.

4. p-Isobutyryl-phenoxyessigsäureäthylester als neue Verbindung nach Anspruch 1.

5. N-(p-Propionyl-phenoxyacetyl)-morpholin als neue Verbindung nach Anspruch 1.
6. N-(p-Benzoyl-phenoxyacetyl)-piperidin als neue Verbindung nach Anspruch 1.
7. N-(p-Propionyloxim-phenoxyacetyl)-piperidin als neue Verbindung nach Anspruch 1.
8. N-(p-Acetyloxim-phenoxyacetyl)-piperidin als neue Verbindung nach Anspruch 1.
9. p-(4-Chlorbenzoyl)-phenoxy-isobuttersäure als neue Verbindung nach Anspruch 1.
10. p-(4-Chlorbenzoyl)-phenoxy-isobuttersäureisopropylester als neue Verbindung nach Anspruch 1.
11. N-(p-Carboxyphenoxy-acetyl)-piperidin als neue Verbindung nach Anspruch 1.
12. p-Piperidinocarbonyl-phenoxyessigsäureäthylester als neue Verbindung nach Anspruch 1.
13. N-(p-Athoxycarbonyl-phenoxy-acetyl)-piperidin als neue Verbindung nach Anspruch 1.
14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man eine p-Hydroxybenzoylverbindung mit einer α -Halogencarbonsäure oder einem Ester derselben in alkalischem Milieu umsetzt und

ggf. die Säure-, Ester- und/oder Carbonylfunktionen in Säure-, Ester-, Amid- und/oder Oximfunktionen umwandelt.

15. Pharmazeutische Mittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an zumindest einer der Verbindungen der Formel I oder einem ihrer nicht-toxischen Säureanlagerungssalze als Wirkstoff.